Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Rapport d'évaluation ERC2013-01

Souche M du virus de la granulose de *Cydia pomonella*

(also available in English)

Le 18 septembre 2013

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-1246 (imprimée)
1911-8015 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-26/2013-01F (publication imprimée)
H113-26/2013-01F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2013

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Décision d'homologation concernant la souche M du virus de la granulose de *Cydia pomonella* 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*? 2
Considérations relatives à la santé 2
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 5
Mesures de réduction des risques 5
Quels renseignements scientifiques supplémentaires sont requis? 6
Autres renseignements 6
Évaluation scientifique 9
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 9
1.1 Description de la matière active 9
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale 10
1.3 Mode d'emploi 10
1.4 Mode d'action 11
2.0 Méthodes d'analyse 11
2.1 Méthode d'identification du microorganisme 11
2.2 Méthode de détermination de la pureté des souches 11
2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit fabriqué utilisé pour la fabrication des préparations commerciales 11
2.4 Méthode d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 12
2.5 Méthode d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué 12
2.6 Méthode de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 12
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 12
3.1 Résumé des données relatives à la toxicité et à l'infectivité 12
3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle 17
3.2.1 Exposition professionnelle 17
3.2.2 Exposition occasionnelle 18
3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes 18
3.3.1 Aliments 18
3.3.2 Eau potable 19
3.3.3 Risques d'exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire pour les sous-populations sensibles 19
3.4 Limites maximales de résidus 20
3.5 Exposition globale 20
3.6 Effets cumulatifs 21
3.7 Déclarations d'incident 21

4.0 Effets sur l'environnement 21
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 21
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 22
4.2.1 Effets sur les organismes terrestres 22
4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques 24
4.3 Déclarations d'incident 25
5.0 Valeur 25
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 25
5.1.1 Allégations acceptables quant à l'efficacité 26
5.2 Phytotoxicité pour les végétaux hôtes 26
5.3 Aspect économique 26
5.4 Durabilité 26
5.4.1 Recensement des solutions de remplacement 26
5.4.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 26
5.4.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance 27
5.4.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité 27
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 27
6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 27
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 28
7.0 Sommaire 28
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme tel qu'il est produit 28
7.2 Santé et sécurité humaines 29
7.3 Risque environnemental 30
7.3 Valeur 30
7.4 Utilisations rejetées 30
8.0 Décision réglementaire 30
Liste des abréviations 33
Annexe I Tableaux et figures 35
Tableau 1 Toxicité et infectivité de la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* et de sa préparation commerciale connexe (CYD-X) 35
Tableau 2 Toxicité pour les espèces non ciblées 36
Références 39

Aperçu

Décision d'homologation concernant la souche M du virus de la granulose de *Cydia pomonella*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada accorde une homologation conditionnelle aux produits CYD-X Technique et CYD-X, contenant la souche M du virus de la granulose (granulovirus) de *Cydia pomonella* (CpGV) comme matière biologique active, à des fins de vente et d'utilisation dans la lutte contre le carpocapse de la pomme.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni l'environnement.

Même si les risques et la valeur ont été jugés acceptables lorsque toutes les mesures de réduction des risques sont suivies, le demandeur devra présenter des renseignements scientifiques complémentaires comme condition d'homologation.

Le présent aperçu décrit les principaux éléments de l'évaluation, alors que l'évaluation scientifique fournit des renseignements techniques détaillés sur la santé humaine, l'environnement et la valeur de CYD-X Technique et de CYD-X.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. Les risques pour la santé ou l'environnement sont considérés pour acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable que l'utilisation du produit ou l'exposition à celui-ci, dans les conditions d'homologation proposées, ne causeront aucun tort à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement. La loi exige aussi que les produits aient de la valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de

---

1 « Risques acceptables », conformément au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur », conformément au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « l'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement ».

l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada à santecanada.gc.ca/arla.

Qu'est-ce que la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*?

La souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* est un baculovirus d'origine naturelle utilisé comme agent microbien de lutte antiparasitaire pour lutter contre la larve de carpocapse sur les pommiers (*Cydia pomonella*). CYD-X est un insecticide à usage commercial contenant la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* comme matière active. CYD-X cible spécifiquement la larve du carpocapse de la pomme (*Cydia pomonella*). Pour être efficace, CYD-X doit être ingéré par la larve. La larve morte se désintègre, libérant de nouveaux corps d'inclusion qui peuvent infecter d'autres larves du carpocapse de la pomme à la suite de l'ingestion. Les larves meurent trois à sept jours après avoir ingéré CYD-X, selon la dose et la température ambiante. La mort peut être plus hâtive à une température et à une dose plus élevées. Le fruit peut toutefois être attaqué avant la mort des larves.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* nuise à la santé lorsque CYD-X est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* lors de la manipulation ou de l'application de CYD-X, et lorsqu'elle consomme le produit traité.

Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en compte :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, formation de sous-produits toxiques);
- les déclarations d'incident;
- son potentiel pathogène ou toxique comme il est déterminé dans les études toxicologiques;
- les concentrations auxquelles les gens risquent d'être exposés par rapport à l'exposition à d'autres souches du microorganisme naturellement présentes dans l'environnement.

Les études toxicologiques chez des animaux de laboratoire décrivent les effets potentiels sur la santé découlant de l'exposition à des doses élevées, afin de déterminer les risques de pathogénicité, d'infectivité et de toxicité. En raison des relations étroites dans la famille des baculoviridés, les résultats et les conclusions des études menées sur divers autres baculovirus

sont jugés comme étant applicables à la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* et peuvent être utilisés aux fins de l'évaluation des risques.

Les études publiées qui portent sur les effets de l'exposition à divers baculovirus chez les animaux de laboratoire n'ont révélé aucun signe de toxicité, de maladie ou d'irritation. Aucun membre de cette famille de virus n'est reconnu comme infectieux pour les animaux vertébrés. De plus, les baculovirus sont très spécifiques à l'hôte et n'ont été trouvés que dans les arthropodes. Cependant, la présence de résidus d'insectes dans CYD-X pourrait causer une irritation si le produit est inhalé ou s'il entre en contact avec la peau ou les yeux. Enfin, les baculovirus sont très répandus dans la nature à des concentrations relativement élevées.

L'utilisation de CYD-X ne devrait pas augmenter de façon significative la concentration de baculovirus dans l'environnement. De plus, les baculovirus sont utilisés comme moyen de lutte biologique contre les insectes depuis plus de 100 ans. Aucun rapport ne fait état d'effets nocifs attribuables aux populations naturelles de baculovirus ou à l'application de pesticides contenant des baculovirus.

Comme dans le cas de tous les agents microbiens de lutte antiparasitaire, la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* contient des substances qui peuvent causer des réactions allergiques chez les personnes exposées à répétition à des concentrations élevées du produit. Toutefois, ces réactions peuvent être évitées si les personnes qui travaillent en milieu agricole ou qui utilisent le produit suivent le mode d'emploi de manière à minimiser ou limiter l'exposition à CYD-X.

Risques professionnels liés à la manipulation de CYD-X

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque CYD-X est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des mesures de protection.

Les travailleurs qui utilisent CYD-X peuvent être directement exposés à la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* (c'est-à-dire par la peau, les yeux ou l'inhalation). Même si le potentiel de toxicité est faible chez les individus exposés à la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*, la présence de résidus d'insecte dans la préparation commerciale pourrait causer une irritation si le produit est inhalé ou s'il entre en contact avec la peau ou les yeux. L'exposition répétée à des concentrations élevées du produit pourrait aussi causer une hypersensibilisation. Pour cette raison, les utilisateurs doivent porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des souliers et des chaussettes, des gants résistant à l'eau, des lunettes protectrices et un respirateur avec filtre anti-poussière et antibrouillard (approuvé par la Mine Safety and Health Administration et la National Institute for Occupational Safety and Health [MSHA/NIOSH], avec préfixe TC-21C) ou un respirateur approuvé par la NIOSH doté d'un filtre N-95, R-95, P-95 ou HE pour les produits biologiques lors de la manipulation, du mélange, du chargement ou de l'application du produit, ainsi que durant les activités de nettoyage et de réparation.

En ce qui concerne l'exposition occasionnelle, on s'attend à ce qu'elle soit bien inférieure à celle que subissent les préposés au mélange, au chargement ou à l'application du produit; elle est donc considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé découlant d'une exposition occasionnelle ne sont pas préoccupants.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques alimentaires liés aux aliments et à l'eau ne sont pas préoccupants.

Dans le cadre du processus d'évaluation préliminaire à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit déterminer si la consommation de la quantité maximale de résidus, qui devraient demeurer sur les produits alimentaires lorsqu'un pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, est préoccupante ou non pour la santé humaine. La quantité maximale de résidus attendue est ensuite fixée comme une limite maximale de résidus (LMR) en application de la *Loi sur les produits antiparasitaires*, aux fins des dispositions sur la falsification des aliments de la *Loi sur les aliments et drogues*. Santé Canada fixe les LMR établies scientifiquement pour faire en sorte que les Canadiens aient accès à des aliments sûrs.

Bien que les isolats du granulovirus de *Cydia pomonella* sont très répandus dans la nature, les résidus de la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* qui restent sur les produits en raison de l'utilisation de CYD-X devraient produire des concentrations plus élevées que celles naturellement présentes dans les fruits. Cependant, des études publiées portant sur d'autres baculovirus n'ont révélé aucune toxicité chez des animaux de laboratoire exposés par voie orale. De même, aucun signe d'infectivité n'a été observé dans les essais sur les cultures de tissus. De plus, le mode d'action lié aux baculovirus n'est pas tributaire de la production de toxines. Par conséquent, les risques alimentaires sont minimes, voire nuls, et la fixation d'une limite maximale de résidus n'est pas requise pour la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*.

La probabilité que les résidus contaminent les réserves d'eau potable est minime. Par conséquent, les risques alimentaires sont aussi minimes.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* est introduite dans l'environnement?

Les risques environnementaux ne sont pas préoccupants.

La souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* est un isolat de baculovirus naturel qui infecte et tue le carpocapse de la pomme à l'état larvaire. Les baculovirus sont habituellement spécifiques à certaines espèces d'insectes. Aucun membre de la famille des baculoviridés n'est reconnu comme infectieux pour les vertébrés ou les végétaux. La présence de granulovirus n'a été déclarée que pour des membres de l'ordre des lépidoptères (mites et papillons). Les granulovirus ne sont infectieux que pour les espèces d'insectes appartenant à la famille de l'hôte à partir duquel ils ont été isolés à l'origine (carpocapse; *Cydia pomonella*). Dans le cas de la

souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*, l'infectivité se limite à la famille des tortricidés. Par conséquent, il ne devrait pas y avoir d'effets sur les organismes plus distants non ciblés.

De plus, les baculovirus sont omniprésents dans l'environnement. L'utilisation de CYD-X pour lutter contre le carpocapse dans les vergers de pommiers ne devrait pas accroître de façon importante la charge de baculovirus dans l'environnement au-delà des concentrations naturelles. Les baculovirus, y compris d'autres souches du granulovirus de *Cydia pomonella*, ont été utilisés abondamment en tant qu'agents de lutte biologique. Aucune déclaration ne fait état d'effets nocifs sur des organismes non ciblés attribuables aux populations naturelles de baculovirus ou à l'application de pesticides contenant des baculovirus.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de CYD-X?

CYD-X a de la valeur pour la lutte contre le carpocapse, un ravageur important de la pomme; il peut être utilisé par les producteurs biologiques et dans le cadre des programmes de lutte intégrée.

La combinaison culture-ravageur des pommes et du carpocapse a été cernée dans la Base de données sur les priorités pour les producteurs comme une priorité élevée, et ils se trouvent sur les étiquettes de trois matières actives (azinphos-méthyl, diazinon et endosulfan) dont l'utilisation est en voie d'être abandonnée au Canada. Le granulovirus de *Cydia pomonella* peut être utilisé par les producteurs biologiques et fait partie des outils qui peuvent être utilisés dans les programmes de lutte intégrée contre le carpocapse.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette de CYD-X pour réduire les risques possibles observés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Des mises en garde indiquant que le produit est un irritant cutané et oculaire, ainsi qu'un sensibilisant potentiel, doivent figurer sur l'étiquette.

Afin de réduire le plus possible l'exposition aux gouttelettes générées lors de la manipulation, du mélange, du chargement ou de l'application du produit, ainsi que durant les activités de nettoyage ou de réparation, les utilisateurs doivent porter un vêtement à manches longues, un

pantalon long, des souliers et des chaussettes, des gants résistant à l'eau, des lunettes protectrices et un respirateur avec filtre antipoussière et antibrouillard (approuvé MSH/NIOSH, avec préfixe TC-21C) ou un respirateur approuvé par la NIOSH doté d'un filtre N-95, R-95, P-95 ou HE pour les produits biologiques.

Environnement

À titre de mise en garde d'ordre général, pour réduire le ruissellement, l'application du produit dans des systèmes aquatiques et la contamination des réserves d'eau d'irrigation et potable ainsi que des habitats aquatiques est interdite. De plus, les utilisateurs sont avisés de ne pas appliquer le produit par voie aérienne et de suivre les instructions d'application afin de minimiser la dérive de pulvérisation. Des énoncés normalisés relatifs à l'élimination des produits inutilisés ou non voulus et du contenant s'appliquent aussi.

Quels renseignements scientifiques supplémentaires sont requis?

Bien que les risques et la valeur des produits aient été jugés acceptables lorsque toutes les mesures de réduction des risques sont suivies, le demandeur devra présenter des renseignements scientifiques supplémentaires comme condition d'homologation. Pour plus de précisions, voir le volet de l'évaluation scientifique du présent rapport et l'Avis aux termes de l'article 12 afférent à ces homologations conditionnelles. Le demandeur doit soumettre les renseignements suivants avant le 1er septembre 2013.

Caractérisation et analyse du produit

- Données supplémentaires sur l'analyse des contaminants microbiens pour au moins quatre lots de CYD-X.
- Protocoles d'essai pour l'analyse des contaminants microbiens des microorganismes indicateurs.
- Données sur la stabilité dans les conditions d'entreposage conformes au mode d'emploi figurant sur l'étiquette pour au moins trois lots additionnels de CYD-X.

Autres renseignements

Étant donné que ces homologations conditionnelles découlent d'une décision à propos de laquelle le public doit être consulté[3], l'ARLA publiera un document de consultation lorsqu'une décision sera proposée en réponse à des demandes visant à renouveler ces homologations conditionnelles ou à les convertir en homologations complètes, selon la première de ces éventualités.

[3] Conformément au paragraphe 28(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les données d'essai citées dans ce rapport d'évaluation (c'est-à-dire les données d'essai utilisées pour étayer la décision d'homologation) seront mises à la disposition du public aux fins de consultation lorsque la décision sera prise de convertir les homologations conditionnelles en homologations complètes ou de renouveler les homologations conditionnelles (à la suite de la consultation publique). Si un supplément d'information est requis, veuillez communiquer avec le Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire de l'ARLA par téléphone (1-800-267-6315) ou par courriel (pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca).

Évaluation scientifique

Souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Microorganisme actif	Souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*
Utilité	Insecticide viral
Nom binomial	Souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*
Désignation taxonomique	
Famille	*Baculoviridae*
Genre	Granulovirus
Espèce	*Cydia pomonella* Granulovirus
Souche	Souche M
Information sur le statut du brevet	Sans objet
Pureté de la matière active	$> 6 \times 10^{13}$ corps d'inclusion (CI)/L (équivalant à 0,12 % p/p)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	CYD-X Technique ne contient ni impureté ni microcontaminant figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques. Ce produit doit satisfaire aux normes de rejet de contaminants microbiologiques, et l'agent microbien de lutte antiparasitaire, la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella*, n'est pas réputé produire de toxines dangereuses pour les mammifères.

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et de la préparation commerciale

Produit technique : CYD-X Technique

Propriété	Résultat
Couleur	Gris-brun foncé
État physique	Liquide
pH	6,3 à 6,5
Viscosité	46 mPa/s à 20 °C
Miscibilité	Miscible
Densité	1,167 g/ml
Stabilité à l'entreposage	Une année si entreposé à 4 °C

Préparation commerciale : CYD-X

Propriété	Valeur
Couleur	Gris-brun foncé
État physique	Liquide
Garantie	$> 3 \times 10^{13}$ corps d'inclusion (CI)/L (équivalant à 0,06 % p/p)
pH	6,3 à 6,5
Viscosité	46 mPa/s à 20 °C
Miscibilité	Miscible
Densité	1,167 g/ml
Stabilité à l'entreposage	Une année si entreposé à 4 °C

1.3 Mode d'emploi

CYD-X doit être utilisé sur les pommes pour supprimer la larve de carpocapse. Le produit doit être appliqué à raison de 250 ml par hectare avec une quantité suffisante d'eau pour assurer une couverture complète du couvert des arbres. L'application doit viser les jeunes larves pendant les premiers jours de leur existence, tout juste après l'éclosion des œufs, avant qu'elles ne pénètrent dans les fruits; l'application doit être effectuée tôt au printemps pour la première génération et plus tard durant l'été pour la deuxième génération.

1.4 Mode d'action

CYD-X doit être ingéré par la larve de carpocapse pour être infecté par le virus. Après l'ingestion, les corps d'inclusion (CI) viraux sont dissous dans l'intestin moyen de la larve et libèrent des virions infectieux. Ceux-ci pénètrent ensuite dans les cellules du tube digestif et se multiplient dans le noyau de ces cellules. Les virions ainsi reproduits répandent rapidement l'infection aux autres tissus à l'intérieur de la larve. Quelques jours après l'ingestion de CYD-X, la larve infectée cesse de se nourrir, devient faible et se décolore, puis finit par mourir d'une infection virale grave. La larve morte se désintègre, libérant de nouveaux CI qui peuvent infecter d'autres larves du carpocapse à la suite de l'ingestion. Les larves meurent à l'intérieur de trois à sept jours après avoir ingéré CYD-X, selon la dose et la température ambiante. La mort peut être plus hâtive à une température et à une dose plus élevées.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'identification du microorganisme

L'analyse par enzyme de restriction permet de confirmer l'identité de l'isolat CYD-X ainsi que de le distinguer d'autres isolats de granulovirus très apparentés ou du granulovirus de *Cydia pomonella* (CpGV). Le demandeur a soumis des analyses par enzyme de restriction distinctes visant à comparer l'isolat CYD-X à l'isolat Neustadt du CpGV (isolat mexicain) et l'isolat Neustadt à l'isolat Virosoft du CpGV. Afin de confirmer que l'analyse par enzyme de restriction permet de distinguer la souche M du CpGV d'autres isolats du CpGV très apparentés, le demandeur s'est engagé à mener en parallèle des analyses par enzyme de restriction visant à comparer l'isolat CYD-X du CpGV, l'isolat mexicain du CpGV et l'isolat Virosoft du CpGV.

2.2 Méthode de détermination de la pureté des souches

L'isolat CYD-X de la banque de cellules souches (BCS) provient d'Andermatt Biocontrol AG. Après avoir identifié l'isolat CYD-X, Andermatt Biocontrol AG produit une certaine quantité (par exemple, 50 L) de l'isolat qui constituera la BCS, conservée à -20 °C et utilisée dans des études comparatives, comme des essais biologiques et des analyses par enzyme de restriction, ainsi que pour la production de la banque de cellules travail (BCT). La BCS devrait être d'une quantité suffisante pour au moins 50 années de production. La qualité de la BCS est initialement vérifiée au moyen d'un essai biologique mené sur l'isolat d'origine. Des essais biologiques sont également utilisés pour analyser la BCS et tous les lots de production par rapport à la BCS.

2.3 Méthodes de détermination de la teneur en microorganismes du produit fabriqué utilisé pour la fabrication des préparations commerciales

La garantie (exprimée en CI/ml) est déterminée au moyen d'un essai biologique en fonction d'une norme de référence avec une concentration de virus connue (déterminée à l'aide d'un hémocytomètre). Le nombre de CI/ml est converti en pourcentage du poids de la matière active en tenant compte de la masse théorique d'un granulovirus et de sa densité.

2.4 Méthode d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

L'analyse par enzyme de restriction est une méthode appropriée pour distinguer les résidus de la souche M du CpGV d'autres isolats de ce virus sur des cultures vivrières.

2.5 Méthode d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué

Les procédures de contrôle de la qualité utilisées pour limiter la présence de microorganismes contaminants durant la fabrication de CYD-X Technique et de CYD-X sont acceptables. Ces procédures comportent des vérifications visant à déceler les contaminants à la fin du processus de fabrication. Certis USA doit présenter les données d'analyse sur les contaminants pour quatre lots additionnels de CYD-X afin de permettre de vérifier que la préparation commerciale satisfait aux normes relatives au rejet de contaminants microbiens établies par l'ARLA pour les pesticides contenant des baculovirus. Les lots de production qui ne satisfont pas à ces normes doivent être éliminés.

De plus, des protocoles sont requis pour la détection et l'analyse d'autres microorganismes indicateurs définis par l'ARLA pour les pesticides contenant des baculovirus.

2.6 Méthode de détermination de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

Deux lots de CYD-X ont été soumis à des évaluations de la stabilité à l'entreposage. Le premier lot a été entreposé à 2 °C et le deuxième, à 25 °C. Les données étaient suffisantes pour démontrer que CYD-X peut être entreposé à ces températures pendant au plus une année. Les étiquettes de CYD-X Technique et de CYD-X précisent que les produits peuvent être entreposés à une température de 4 °C pendant une période maximale d'un an à compter de la date de fabrication. Pour confirmer l'acceptabilité des conditions d'entreposage figurant sur les étiquettes, le demandeur devra présenter des données supplémentaires sur la stabilité à l'entreposage pour trois lots de CYD-X comme condition d'homologation.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé des données relatives à la toxicité et à l'infectivité

L'ARLA a effectué un examen détaillé de la base de données toxicologiques pour la souche M du CpGV, la matière active comprise dans CYD-X Technique et CYD-X. Les demandes d'exemption relatives aux essais sur l'agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA) ont été jugées acceptables en ce qui concerne la détermination de l'infectivité et de la toxicité orales aiguës, la toxicité et l'infectivité pulmonaire aiguës, l'infectivité intraveineuse, la toxicité et l'irritation cutanées aiguës, l'irritation oculaire et la sensibilisation cutanée. Une étude sur des cultures de tissus a été présentée. On considère que la base de données est suffisante pour caractériser la toxicité et l'infectivité de cet agent de lutte antiparasitaire et de sa préparation commerciale.

Les justifications de l'exemption sont fondées sur des études menées sur divers autres baculovirus, y compris des nucléopolyédrovirus (NPV) et des granulovirus. En raison des relations étroites dans la famille des baculoviridés, les résultats des études menées sur les NPV et d'autres granulovirus sont jugés applicables à la souche M du CpGV et peuvent être utilisés aux fins de l'évaluation des risques.

Dans le cadre d'un essai d'alimentation avec le NPV et le granulovirus isolés à partir de larves de *Mamestra brassicae* (noctuelle du chou), le nucléopolyédrovirus de *Mamestra brassicae* (MbNPV) et le granulovirus de *Laspeyresia pomonella* (carpocapse de la pomme, CmGV), respectivement, des souris nourries de pain imbibé de suspension virale ont reçu une dose totale de 3×10^9 polyèdres de MbNPV/animal ou de 5×10^{11} gélules de CmGV/animal (tout le pain a été consommé). La dose totale a été administrée aux souris en une dose unique ou en 34 doses partielles sur une période de 99 jours. On a également administré à des cobayes, par gavage, une dose totale de 5×10^{11} polyèdres de MbNPV/animal en 34 doses partielles sur une période de 99 jours. Aucun effet nocif n'a été observé dans le cadre des essais menés avec une dose unique ou des doses multiples. Les animaux soumis à l'essai ont présenté un appétit normal, une prise pondérale constante et un comportement non différent de celui des animaux témoins non traités.

Dans une autre étude, le granulovirus du carpocapse de la pomme (CmGV) a été administré à des hamsters chinois et à des souris NMRI par le régime alimentaire. Les souris NMRI (4/sexe) et les hamsters chinois (7 mâles) ont reçu une dose de $5{,}2 \times 10^9$ gélules de CmGV/animal/jour sur une période de 97 jours, et de $1{,}7 \times 10^{10}$ gélules de CmGV/animal/jour sur une période de 90 jours, respectivement. De plus, on a administré à des hamsters chinois (8 mâles; 3 femelles) une dose unique de $1{,}5 \times 10^{12}$ gélules de CmGV/animal. Aucun animal n'est mort au cours de l'étude. Dans toutes les expériences, on a examiné les animaux quotidiennement pour vérifier s'ils présentaient des signes de problèmes de santé ou de comportement anormal. Aucun écart par rapport aux animaux témoins n'a été observé dans les groupes soumis au traitement. L'alimentation et le poids corporel étaient normaux. Les autopsies des animaux dans le cadre des études à long terme n'ont révélé aucun changement morphologique au niveau du tube digestif ou des principaux organes.

Les documents scientifiques publiés comprenaient aussi un rapport sur une étude d'inhalation où deux cobayes par groupe ont été exposés pendant cinq minutes à un aérosol produit par pulvérisation fine de 3 ml d'une solution aqueuse contenant soit 1×10^{10} corps d'inclusion polyédriques (CIP)/ml de MbNPV ou 2×10^{10} granulés/ml de CpGV dans une chambre d'exposition de 30 L. Un groupe témoin a été exposé à un aérosol d'eau. Au cours de la période d'observation de 21 jours, une comparaison des animaux témoins aux animaux soumis à l'étude n'a révélé aucun effet nocif sur l'état de santé général. L'alimentation, la prise pondérale, la température corporelle et le comportement sont restés normaux. Les autopsies, y compris les analyses histologiques, n'ont révélé aucun signe d'irritation des poumons et des voies respiratoires. Il n'y avait pas d'anticorps ni d'altérations visibles sur l'électrophorégramme du sérum sanguin (réalisé pour détecter les changements possibles dans les ratios albumine sérique/globulines). Il a été impossible de tirer des conclusions significatives de cette étude en raison de la courte période d'exposition et du nombre limité d'animaux expérimentaux.

Un certain nombre d'autres études de toxicité pulmonaire ont été trouvées parmi les documents scientifiques publiés. Dix-huit rats Sprague-Dawley ont été exposés pendant une heure à une poussière concentrée du nucléopolyédrovirus de *Lymantria dispar* (la concentration de virus n'était pas indiquée), avec un taux d'écoulement de 12 l/min à l'intérieur d'une chambre d'inhalation. Aucun signe de toxicité ou de comportement anormal n'a été observé chez les animaux expérimentaux pendant ou après l'exposition. Aucun animal n'est mort, et aucune anomalie liée au traitement n'a été notée à l'autopsie (Lewis et Podgwaite, 1981).

Chez des rats exposés à $3,6 \times 10^7$ CIP du nucléopolyédrovirus de *Orygia pseudotsugata* (OgNPV)/kg p.c. par voie d'inhalation, aucune mortalité et aucun signe de toxicité ou de pathogénicité systémique n'ont été observés. Les examens pathologiques sommaires n'ont révélé aucune anomalie liée au traitement.

Dans une étude sur des primates non humains, deux singes rhésus mâles et deux singes rhésus femelles ont été exposés par pulvérisation buccale à une solution du nucléopolyédrovirus (NPV) de *Helcoverpa zea* (HzNPV) ($1,2 \times 10^8$ CIP). De plus, deux gouttes de la solution ont été instillées dans chaque narine. L'état de santé général, la prise pondérale et la température corporelle des singes traités étaient semblables à ceux des animaux témoins non traités. Les valeurs des paramètres hématologiques et de chimie sanguine n'ont révélé aucun résultat qui pourrait être attribué au traitement. L'examen histopathologique réalisé au jour 33 après le dosage ou après 26 semaines n'a révélé aucun effet lié au traitement.

Un résumé d'une étude où quatre NPV et un granulovirus ont été injectés à des souris ou des cobayes a été soumis pour fins d'examen. Pour chaque combinaison de virus, d'animal expérimental, de voie d'administration (intrapéritonéale, intraveineuse ou sous-cutanée) et de forme de virus (granules, polyèdre ou virions libérés), entre 20 et 30 animaux ont été testés. Un nombre égal d'animaux ont servi de témoins dans les essais par voies intrapéritonéale et intraveineuse. La dose administrée se situait entre 1×10^8 et $3,5 \times 10^{10}$ particules (CI ou virions) par animal. Des animaux sont morts dans les groupes d'essai, mais les taux de mortalité étaient comparables ou inférieurs à ceux observés dans les groupes témoins. Les essais n'ont révélé aucune preuve de toxicité ou de pathogénicité.

Plusieurs autres études ont été recensées dans les documents scientifiques publiés, où des baculovirus ont été injectés à des animaux. On a administré à des souris une seule injection intrapéritonéale de $1,6 \times 10^6$ CIP/kg p.c. ou $1,6 \times 10^7$ CIP/kg p.c. d'OgNPV. À part une mort constatée à la dose la plus forte le jour de l'injection et qui n'a pas été attribuée au traitement, aucun signe de toxicité ou de pathogénicité systémique n'a été observé.

Dans le cadre d'une étude faisant appel à l'injection intraveineuse, une dose de 12×10^8 CIP de HzNPV a été administrée à dix rats Sprague-Dawley femelles. Les animaux ont été observés pendant trois semaines. Aucune mortalité et aucune différence significative en ce qui a trait à la prise pondérale n'ont été observées comparativement au groupe témoin auquel on avait administré une solution saline. L'autopsie n'a révélé aucun changement pathologique.

Le potentiel d'irritation cutanée du MbNPV et du granulovirus de *Laspeyresia pomonella* (LpGV) a été testé chez des cobayes. Sur chaque animal, quatre sites cutanés ont été légèrement coupés et frottés avec 0,05 ml du MbNPV ou du LpGV (dans une solution saline physiologique) correspondant à des doses de 5×10^7 CIP/animal/site ou à 1×10^9 capsules de granules/animal/site, respectivement. Une solution saline physiologique a été administrée à des sites témoins négatifs. Les substances à l'essai ont été laissées en contact avec la peau pendant 72 heures. Aucune réaction cutanée n'a été observée. Aucun anticorps n'a été trouvé dans le sérum et aucun changement dans le profil des protéines sanguines n'a été observé 14 jours après l'exposition.

Le potentiel d'irritation oculaire du MbNPV et du LpGV a été testé chez des cobayes. Un volume total de 0,05 ml de MbNPV ou de LpGV (dans une solution saline physiologique) correspondant à des doses de 5×10^7 CIP/animal/site ou à 1×10^9 capsules de granules/animal/site, respectivement, a été appliqué aux cornées. Une solution saline physiologique a été appliquée aux cornées témoins négatives. Les substances à l'essai ont été laissées en contact avec l'œil pendant 72 heures. Aucune réaction oculaire n'a été observée.

L'exposition par inhalation ou par voie intradermique de cobayes à une préparation commerciale contenant le HzNPV n'a révélé aucune propriété de sensibilisation. La substance a été administrée par inhalation sous forme de CIP et de virus en forme de bâtonnets à une dose quotidienne de 3×10^{10} CIP/animal pendant cinq jours par semaine, pendant trois semaines consécutives. Chez un autre groupe de cobayes, on a appliqué par induction intradermique $1,5 \times 10^{10}$ CIP/ml d'huile de maïs sur la peau scarifiée pendant cinq jours, puis administré une dose de provocation de $1,2 \times 10^8$ CIP par injection intradermique après 19 jours. Aucun signe de sensibilisation n'a été observé dans les deux voies d'administration.

Dans une étude sur la culture tissulaire, les lignées cellulaires de mammifères WI-38 et Detroit 551 ont été exposées à la souche M du CpGV sous forme de particules virales libérées obtenues à partir de granules. Les cellules ont été inoculées afin d'obtenir une multiplicité d'infection équivalant entre 58 à 62 de la dose létale à 90 % (DL_{90})/cellule (la DL_{90} a été déterminée par un essai biologique sur la larve de carpocapse). Tout le virus non absorbé a été enlevé et les cellules ont été rincées et incubées à 37 °C ou à 4 °C pendant sept jours. Étant donné que les cellules de mammifère entreposées à 4 °C sont inactives d'un point de vue métabolique et ne peuvent pas permettre la réplication d'un virus, les cellules entreposées à 4 °C ont servi de témoins pour tenir compte de tout virus résiduel restant dans les flacons une fois ceux-ci rincés. Des témoins négatifs constitués de cellules non inoculées ont également été conservés. Les cellules ont ensuite été cultivées, fractionnées et soumises à un essai biologique contre la larve de carpocapse. Les résultats de l'essai biologique ont révélé qu'il n'y avait pas d'augmentation dans la quantité du virus au-delà de la quantité d'inoculum résiduel. De plus, les cellules inoculées ne montraient aucun signe de réplication du virus ou d'effets cytopathiques. Par conséquent, la souche M du CpGV ne semblait pas se répliquer dans les cellules de mammifère.

De nombreuses études ont été menées dans le but d'évaluer la capacité des baculovirus d'entrer dans les cellules de mammifère, de les infecter ou d'y persister, le consensus général étant que les baculovirus peuvent entrer dans ces cellules, mais qu'il n'y a pas d'effets cytopathiques, et ce, même à des multiplicités d'infection très élevées.

L'inoculation de cellules HeLa, W1-38 (cellules pulmonaires diploïdes d'embryon humain), HEK et AGMK (cellules rénales de singe vert d'Afrique) avec le HzNPV n'a produit aucun effet cytopathique. Une étude semblable sur des lignées cellulaires d'AHP (cellules primaires d'amnios humain), de prépuce humain (HF), d'embryon (EM), de poumon (WI38) et de leucocytes (LEU), et le HzNPV (CIP et virions bourgeonnants) n'ont pas révélé d'effet cytopathique ou d'effet nocif sur la viabilité des cellules.

Une étude plus approfondie a été effectuée où 35 lignées cellulaires (23 d'origine humaine et 12 de mammifère non humain) ont été évaluées. Chaque lignée cellulaire a été incubée à deux températures différentes (28 °C et 37 °C), les cellules ont été observées à quatre moments différents, soit de 16 à 168 heures après l'inoculation, et l'entrée du virus a été surveillée dans le cadre d'un essai peroxidase anti-peroxidase. Des préparations du NPV de *Autographa californica* (Ac) obtenues à partir de polyèdres, d'hémolymphes, d'un milieu de culture cellulaire et de cellules infectées ont été utilisées comme inoculums. Aucune preuve de réplication n'a été observée dans les 35 lignées cellulaires soumises à l'essai, bien que la capture du virus ait semblé assez commune. Des études subséquentes ont confirmé la conclusion selon laquelle le nucléopolyédrovirus de *Autographa californica* est capable de pénétrer dans les cellules de mammifère, mais que les particules virales ne se trouvent que dans les vacuoles phagocytaires ou dans le cytoplasme, et non dans le noyau cellulaire, et qu'il n'y a pas d'effet cytopathique ou d'augmentation des anomalies chromosomiques.

De plus, les baculovirus sont connus pour avoir une gamme limitée d'hôtes. Des baculovirus n'ont été trouvés que dans des arthropodes. Aucun membre de cette famille de virus n'est reconnu comme infectieux pour les vertébrés. Des granulovirus n'ont été trouvés que dans des hôtes lépidoptères. L'infectivité des granulovirus est limitée aux espèces d'insectes faisant partie de la même famille que l'hôte à partir duquel le granulovirus a été isolé initialement. Dans le cas du CpGV, l'infectivité est limitée à un très petit nombre d'hôtes n'appartenant qu'à la famille des tortricidés.

Le fait que les virions soient enveloppés dans une matrice protéique cristalline constitue un obstacle à la capacité des baculovirus d'infecter des organismes non ciblés. Afin de libérer les virions pour qu'ils déclenchent l'infection, les conditions alcalines doivent permettre la dissolution de la matrice protéique. Les organismes dont le tube digestif ou les points d'entrée potentiels ne possèdent pas de telles conditions alcalines ne devraient pas être susceptibles d'être infectés par la forme occluse du virus (comme dans le cas des biopesticides contenant des baculovirus).

Dans le cas où l'organisme est infecté par une forme « active » du virus (par exemple, virus bourgeonnant, virus de source alcaline), les restrictions au niveau moléculaire à l'intérieur des cellules pourraient bloquer la réplication virale. L'infection dépend du promoteur du baculovirus, qui n'est actif que dans les lépidoptères. Des études in vitro ont montré la spécificité de l'hôte

dans de nombreuses lignées cellulaires de mammifères infectées d'un virus bourgeonnant. Dans ces études, le virus peut entrer dans les cellules, mais l'ADN viral ne peut pas atteindre le noyau cellulaire dans une forme exprimable.

De plus, les humains sont exposés aux baculovirus depuis longtemps. Ces derniers sont omniprésents dans la nature, et la présence de baculovirus indigènes dans l'environnement est assez importante. Le dénombrement des polyèdres à partir de choux provenant de tablettes de magasins ou cueillis dans des champs varie entre 2×10^6 polyèdres/po^2 ($3{,}1 \times 10^{13}$ polyèdres/ha) pour des parcelles non épizootiques à 7×10^7 polyèdres/po^2 ($1{,}1 \times 10^{14}$ polyèdres/ha) pour des parcelles épizootiques. À l'aide de ces données, on a estimé qu'une portion typique de salade de chou contient en moyenne $1{,}12 \times 10^8$ polyèdres. De plus, les baculovirus sont utilisés pour la lutte biologique contre les insectes depuis plus de 100 ans, et CYD-X ne devrait pas augmenter de façon significative la quantité de baculovirus dans l'environnement. Aucune déclaration ne fait état d'effets nocifs attribuables aux populations naturelles de baculovirus ou à l'application de pesticides contenant des baculovirus.

Enfin, le mode d'action lié aux baculovirus est non toxique en général, et les ingrédients contenus dans CYD-X ne sont pas préoccupants du point de vue toxicologique.

Aucune étude plus poussée sur la toxicité subchronique ou chronique n'est exigée CYD-X Technique et CYD-X, étant donné que l'on sait que les baculovirus ont un faible potentiel de toxicité aiguë et que les études sur la culture cellulaire mammifère n'ont révélé aucune infectivité, toxicité ou pathogénicité.

3.2 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle

3.2.1 Exposition professionnelle

CYD-X est utilisé comme insecticide de catégorie commerciale pour lutter contre le carpocapse de la pomme (*Cydia pomonella*). Le produit est appliqué au moyen de pulvérisateurs à jet porté dans les vergers. Les applications sont répétées tous les 7 à 14 jours pendant la saison de croissance.

Lorsque le produit est utilisé selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette, les voies d'exposition potentielles à la souche M du CpGV des personnes qui manipulent CYD-X sont les voies pulmonaire, cutanée et, dans une certaine mesure, oculaire. Toutefois, l'ARLA ne prévoit pas que les expositions professionnelles liées à l'utilisation de CYD-X seront préoccupantes étant donné le faible profil de toxicité/pathogénicité de la souche M du CpGV, et parce qu'elle présume que les mises en garde visant à réduire au minimum l'exposition des travailleurs sont respectées par les utilisateurs.

Puisque la peau intacte fait office de barrière naturelle contre la pénétration des microbes dans l'organisme chez l'humain, l'absorption cutanée ne pourrait survenir qu'en présence de lésions cutanées ou dans l'éventualité où le microorganisme serait un agent pathogène doté de mécanismes de pénétration ou d'infection de la peau, ou encore si des métabolites susceptibles d'être absorbés par la peau étaient produits. Cet AMLA n'a pas été décrit comme un agent

pathogène des plaies, et rien n'indique qu'il pourrait pénétrer la peau intacte de personnes en santé. Même si le produit ne devrait entraîner aucune toxicité par voie cutanée et qu'il causerait une légère irritation cutanée, selon les études toxicologiques de l'AMLA et les caractéristiques toxicologiques des produits de formulation présents dans la préparation commerciale, tous les AMLA sont considérés comme des sensibilisants potentiels. L'ARLA suppose que tous les microorganismes contiennent des substances qui peuvent produire des réactions d'hypersensibilité.

Même si le potentiel de toxicité est faible chez les individus exposés à la souche M du CpGV, la présence de débris d'insectes dans la préparation commerciale pourrait causer une irritation s'il est inhalé ou s'il entre en contact avec la peau ou les yeux. L'exposition répétée à des concentrations élevées du produit pourrait aussi causer une sensibilisation. Des étiquettes de mise en garde indiquant que le produit est un irritant cutané et oculaire ainsi qu'un sensibilisant potentiel sont exigées. Afin de minimiser l'exposition aux brouillards produits pendant la manipulation ou l'application du produit, les préposés à l'application, au mélange et au chargement, de même que les personnes qui manipulent le produit, doivent porter de l'équipement de protection individuelle, y compris un vêtement à manches longues, un pantalon long, des souliers et des chaussettes, des gants résistant à l'eau, des lunettes protectrices et un respirateur avec filtre antipoussière et antibrouillard (approuvé MSH/NIOSH, avec préfixe TC-21C) ou un respirateur approuvé par la NIOSH doté d'un filtre N-95, R-95, P-95 ou HE pour les produits biologiques.

3.2.2 Exposition occasionnelle

De manière générale, l'ARLA ne prévoit pas qu'une exposition occasionnelle à ce produit pose un risque inacceptable compte tenu de la toxicité et de la pathogénicité faibles de la souche M de CpGV et de sa préparation commerciale, et en supposant que les utilisateurs appliqueront les mises en garde figurant sur l'étiquette lorsqu'ils utiliseront CYD-X de manière à réduire au minimum la dérive de pulvérisation hors cible.

L'étiquette de la préparation commerciale précise que le produit ne doit pas être appliqué sur les pelouses ni dans les aires résidentielles ou récréatives. Par conséquent, l'exposition cutanée non professionnelle et les risques pour les adultes, les nourrissons et les enfants sont faibles. Le produit étant destiné à une utilisation agricole, l'exposition des nourrissons et des enfants à l'école, à la maison ou à la garderie est vraisemblablement minime, voire inexistante. Le risque pour la santé des nourrissons et des enfants est donc considéré comme négligeable.

3.3 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire et des risques connexes

3.3.1 Aliments

CYD-X est utilisé comme insecticide de catégorie commerciale pour supprimer le carpocapse (*Cydia pomonella*) de la pomme. Le produit est appliqué à l'aide de pulvérisateurs à jet porté dans les vergers. Étant donné que le carpocapse s'alimente à l'intérieur du fruit, les applications sont faites avant son apparition. Les applications sont répétées tous les 7 à 14 jours au cours de la saison de croissance.

L'application de CYD-X sur les pommiers après l'apparition des fruits devrait produire des résidus de la souche M de CpGV sur le produit traité à des concentrations plus élevées que celles qui sont naturellement présentes dans les fruits. Cependant, aucun effet nocif lié à l'exposition alimentaire n'a été attribué aux populations naturelles du CpGV et aucun effet nocif n'a été observé dans les études sur la toxicité orale ou les études de culture tissulaire de divers baculovirus. En outre, la gamme d'hôtes associée aux baculovirus est hautement spécifique aux arthropodes et l'exposition de longue date n'a entraîné aucun effet nocif observé. Par conséquent, l'ARLA n'exige aucune étude plus poussée sur l'exposition subchronique ou chronique par le régime alimentaire.

Étant donné que les risques chroniques liés à l'exposition par le régime alimentaire de la population générale et des sous-populations sensibles, comme les nourrissons et les enfants, ne sont pas préoccupants, l'ARLA n'exige pas de données sur les résidus dans les cultures de pommes traitées par la souche M du CpGV.

3.3.2 Eau potable

Étant donné que les CI du granulovirus ne sont pas solubles dans l'eau et qu'ils sont bien retenus dans le sol, l'entrée de la souche M du CpGV dans les systèmes aquatiques par le ruissellement et le drainage est improbable. L'exposition aux systèmes aquatiques ne se produirait que par la dérive de pulvérisation en conséquence de l'application à l'aide des pulvérisateurs à jet porté dans les vergers. On ne s'attend pas à ce que l'exposition à ce microorganisme par l'eau potable présente des risques parce qu'elle serait minime et que, le cas échéant, aucun effet nocif n'en découlerait. Les instructions figurant sur l'étiquette de CYD-X demandent aux utilisateurs d'éviter la contamination des sources d'eau d'irrigation et potable ainsi que des habitats aquatiques causée par le nettoyage de l'équipement ou de l'évacuation des déchets. La consigne aux utilisateurs est d'éviter le ruissellement et la dérive de pulvérisation. De plus, l'usine de traitement d'eau potable municipale enlèverait tout transfert de résidus dans l'eau potable. Par conséquent, l'exposition potentielle à la souche M du CpGV dans l'eau de surface et potable est minime.

3.3.3 Risques d'exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire pour les sous-populations sensibles

Il n'est généralement pas possible de calculer les doses de référence aiguës et les doses journalières admissibles qui permettraient de prédire les effets aigus et à long terme aux agents microbiens dans la population générale ou dans les sous-populations potentiellement sensibles, particulièrement les nourrissons et les enfants. La méthode de la dose unique (danger maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour obtenir une évaluation générale raisonnable du risque si aucun effet nocif significatif (c'est-à-dire l'absence d'un critère d'effet préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectivité ou la pathogénicité aiguë) n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectivité aiguës. D'après tous les renseignements et toutes les données relatives au danger dont dispose l'ARLA, celle-ci a conclu que l'AMLA est de faible toxicité, qu'elle n'est ni pathogène ni infectieuse pour les mammifères, et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles à cet AMLA que la population générale. Il n'existe donc

aucun effet de seuil préoccupant et, par conséquent, il n'est pas nécessaire de procéder à des essais plus approfondis (doses multiples). Il n'est pas non plus nécessaire d'appliquer des facteurs d'incertitude afin de tenir compte de la variabilité intraspécifique et interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Enfin, les études suivantes sont inutiles pour cet AMLA : analyse détaillée des profils de consommation alimentaire des nourrissons et des enfants; étude de la sensibilité particulière des nourrissons et des enfants aux effets de l'AMLA, y compris les effets neurologiques et de l'exposition prénatale ou postnatale; étude des effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués ayant le même mécanisme de toxicité chez les nourrissons et les enfants. En conséquence, l'ARLA n'a pas appliqué de marge d'exposition (marge de sécurité) dans son évaluation des risques de cet AMLA pour la santé humaine.

3.4 Limites maximales de résidus

Dans le cadre du processus d'évaluation avant l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit déterminer si la consommation de la quantité maximale de résidus attendue, qui pourrait rester sur les produits alimentaires après l'utilisation d'un pesticide conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, ne pose pas de préoccupation pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus attendus est alors fixée comme la limite maximale de résidus (LMR) en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* aux fins des dispositions en matière de falsification de la *Loi sur les aliments et drogues*. Santé Canada établit les LMR fixées par la science afin d'assurer que les aliments consommés par les Canadiens sont sécuritaires.

L'application de CYD-X sur les pommiers après l'apparition des fruits devrait produire des résidus de la souche M du CpGV sur le produit traité à des concentrations plus élevées que celles qui sont naturellement présentes dans les fruits. Cependant, aucun effet nocif lié à l'exposition par le régime alimentaire n'a été attribué aux populations naturelles du CpGV et aucun effet nocif n'a été observé dans les études de toxicité orale ou les études de culture tissulaire de divers baculovirus. En outre, la gamme d'hôtes associée aux baculovirus est hautement spécifique aux arthropodes et l'exposition de longue date n'a entraîné aucun effet nocif observé. Par conséquent, la fixation d'une LMR n'est pas requise pour la souche M du CpGV.

3.5 Exposition globale

Selon les données des essais de toxicité et d'infectivité présentées et les autres renseignements pertinents dont dispose l'ARLA, on s'attend, avec une certitude raisonnable, à ce que l'exposition globale aux résidus de la souche M du CpGV ne présente aucun danger pour la population canadienne en général, y compris les nourrissons et les enfants, si le produit microbien antiparasitaire, CYD-X, est utilisé selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette. Cela inclut toutes les expositions par le régime alimentaire prévues (consommation d'aliments et d'eau potable) et toutes les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. De plus, on a déclaré peu d'effets nocifs découlant de l'exposition à des populations naturelles de baculovirus dans l'environnement.

Même si l'exposition à ce microorganisme est accrue en raison de l'utilisation de CYD-X, il ne devrait y avoir aucun accroissement du risque potentiel pour la santé humaine.

3.6 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné les données existantes concernant les effets cumulatifs des résidus et d'éventuelles autres substances ayant un mécanisme de toxicité commun, notamment sur les nourrissons et les enfants.

Outre les isolats du CpGV qui se produisent naturellement dans l'environnement et la souche CmGV4 du granulovirus de *Cydia pomonella* qui se trouve dans le biopesticide commercial Virosoft CP4, l'ARLA ne connaît pas d'autres microorganismes ou d'autres substances ayant un mécanisme de toxicité commun à cette matière active. On ne prévoit pas d'effets cumulatifs si les résidus de la souche M du CpGV interagissent avec des souches apparentées de cette espèce microbienne dans l'environnement.

3.7 Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans un délai établi, tout incident, y compris les effets nocifs sur la santé et l'environnement. On trouvera des renseignements sur la déclaration des incidents dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada. Une recherche et un examen des incidents liés au CpGV déclarés au Canada ont été effectués. Depuis le 10 mai 2011, aucun incident lié à des effets nocifs sur la santé n'a été signalé pour les produits contenant le CpGV.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les essais sur le devenir dans l'environnement visent à démontrer si l'AMLA est capable de survivre ou de se multiplier dans le milieu où il est appliqué. Ces essais pourraient fournir des indications sur le type d'organismes non ciblés susceptibles d'être exposés et sur l'étendue de cette exposition. Les données sur le devenir dans l'environnement (niveaux II et III) ne sont normalement pas requises au niveau I; elles deviennent nécessaires lorsqu'on observe d'importants effets toxicologiques chez les organismes non ciblés dans les essais de niveau I. Étant donné que les justifications présentées pour une exemption de se pencher sur la toxicologie environnementale étaient adéquates, aucune donnée sur le devenir n'est requise pour compléter l'évaluation environnementale des risques que pose CYD-X Technique et sa préparation commerciale, CYD-X.

Néanmoins, les renseignements dans les documents publiés et d'autres examens internationaux a permis de conclure que la persistance du CpGV sur le feuillage et le fruit après l'application est limitée en raison de la dégradation par le rayonnement ultraviolet. L'activité du CpGV appliqué sur les pommes et exposé à l'ensoleillement a été mesurée dans une étude. La mortalité larvaire était d'environ 80 % immédiatement après l'application, mais diminuait à presque 0 % après 300 heures d'ensoleillement. La demi-vie du CpGV a été estimée à environ 52,2 heures d'ensoleillement. Par conséquent, la persistance de la souche M du CpGV dans l'environnement et l'exposition aux organismes non ciblés sont limitées. Les particules du virus dans le sol peuvent toutefois persister pendant des périodes plus longues.

Les CI du granulovirus ne sont pas solubles dans l'eau et sont bien retenus dans le sol. Par conséquent, l'entrée du CpGV dans les systèmes aquatiques par le ruissellement ou le drainage est improbable. L'exposition aux systèmes et aux organismes aquatiques non ciblés ne devrait se produire que par la dérive de pulvérisation pendant l'application du produit.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

4.2.1 Effets sur les organismes terrestres

Les justifications de l'exemption de présenter des études de toxicité environnementale sur l'espèce aviaire, les mammifères sauvages, les arthropodes terrestres, les invertébrés non arthropodes et les plantes terrestres ont été jugées acceptables. Les justifications de l'exemption ont été fondées sur des rapports publiés et dans des revues de la littérature démontrant l'absence d'effets nocifs sur les organismes non ciblés, la gamme limitée d'hôtes associée au CpGV et un long passé d'exposition sans déclaration d'effets nocifs.

En raison des relations étroites dans la famille des baculoviridés, les résultats des études sur les nucléopolyédrovirus (NPV) et autres granulovirus, y compris les autres isolats du CpGV, ont été pris en compte par l'ARLA au lieu d'essais réels sur des organismes non ciblés avec la souche M du CpGV.

Dans une étude sur les abeilles domestiques, le CpGV a été appliqué par contact et administration orale dans une solution de saccharose à 50 %. Aucun effet nocif n'a été observé dans les trois jours d'observation suivant l'exposition. Dans une seconde étude, une ruche d'abeilles a reçu 1×10^{10} CI du CpGV dans une solution de 200 ml de saccharose à 50 %. Les témoins ont reçu une solution de saccharose sans virus. Aucune différence n'a été observée entre les ruches traitées et non traitées au cours des quatre mois suivant l'exposition.

Les résultats des études et le poids de la preuve dans les documents publiés sur la spécificité de l'hôte des baculovirus suggèrent que la souche M du CpGV a une gamme d'hôtes limitée au carpocapse. Compte tenu du fait que l'infectivité des granulovirus se limite aux espèces d'insectes compris dans la même famille que l'hôte où le granulovirus a été isolé initialement (dans le cas de la souche M du CpGV, l'infectivité est limitée à la famille des tortricidés), la souche M du CpGV aurait vraisemblablement une incidence minime sur les espèces d'arthropodes terrestres non ciblés.

Le demandeur a cité un examen de la littérature dans lequel on indiquait que l'administration orale de 50 mg/kg p.c. du granulovirus de *Pieris rapae* (PrGV) à des poulets et à d'autres oiseaux n'avait produit aucun effet nocif au cours des deux à trois mois suivant l'administration. Selon d'autres rapports, des doses uniques renfermant une concentration élevée de préparation technique contenant le NPV de *Orgyia pseudotsugata* NPV (OpNPV) administrées à des canards colvert, à des faisans de Colchide et à des moineaux domestiques n'ont produit aucun symptôme ou signe de toxicité ou de pathogénicité systémique, à l'exception d'une faiblesse mineure temporaire chez un petit nombre d'animaux soumis aux essais.

Outre des essais en laboratoire, des études sur l'effet environnemental pour les oiseaux à la suite de l'application sur le terrain de NPV et des études sur la présence naturelle de NPV chez les animaux sauvages ont été menées. Après une application aérienne de NPV de la spongieuse, les données sur 23 cailles en cage et 53 oiseaux en liberté n'ont révélé aucune différence entre les oiseaux traités par le NPV et les oiseaux témoins, comme en témoignaient le poids des organes, l'autopsie ou le classement histopathologique de l'état des organes et des tissus. Une application aérienne du NPV du diprion de LeConte, *Nodiprio. lecontei*, n'a pas entraîné d'effet nocif immédiat ou à court terme chez les populations d'oiseaux dans les régions traitées. De même, aucun effet délétère sur les petits oiseaux chanteurs de forêt n'a été attribué à l'application aérienne du NPV de la tordeuse des bourgeons de l'épinette.

Aucune étude n'a été soumise sur les effets de la souche M du CpGV de mammifères sauvages et d'invertébrés non arthropodes. Selon les résultats d'études publiées sur d'autres baculovirus, on ne s'attend pas à ce que la souche M du CpGV infecte les cellules de vertébrés ou produise des effets nocifs chez les mammifères sauvages ou les invertébrés non arthropodes.

Le demandeur a demandé la levée des exigences concernant les données relatives aux essais sur les plantes terrestres en se fondant sur des examens de la littérature concernant les baculovirus. Les baculovirus ne sont pas liés à des virus végétaux connus, et la phytotoxicité ou la phytopathogénicité des baculovirus ne sont pas documentées. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que la souche M du CpGV pose un risque pour les plantes terrestres.

De manière plus générale, les baculovirus sont très spécifiques à l'hôte. Aucun membre de la famille des baculoviridés n'est reconnu comme infectieux pour les vertébrés ou les végétaux. La présence de granulovirus n'a été déclarée que pour des membres de l'ordre des lépidoptères. Les granulovirus ne sont infectieux que pour les espèces d'insectes appartenant à la famille de l'hôte à partir duquel ils ont été isolés à l'origine. Aucun cas d'infection croisée d'espèces hôtes appartenant à d'autres familles d'insectes n'a été déclaré pour les granulovirus et, par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il y ait d'effets sur les organismes non ciblés moins apparentés.

De plus, les baculovirus sont utilisés pour la lutte biologique contre les insectes depuis plus de 100 ans. Aucun rapport ne fait état d'effets nocifs chez les espèces aviaires, les mammifères sauvages, les populations d'arthropodes terrestres, les invertébrés non arthropodes ou les plantes terrestres attribuables aux populations naturelles de baculovirus ou l'application de pesticides contenant des baculovirus.

Compte tenu de cette information, l'ARLA peut raisonnablement conclure que l'utilisation de CYD-X ne présentera pas de risque inacceptable pour les espèces terrestres, y compris les animaux aviaires, les mammifères sauvages, les arthropodes (à l'exception possible de membres de la famille des tortricidés), les invertébrés non arthropodes et les plantes terrestres.

4.2.2 Effets sur les organismes aquatiques

Les justifications pour l'exemption d'essais de toxicité environnementale sur le poisson d'eau douce, les arthropodes aquatiques, les invertébrés aquatiques non arthropodes et les plantes aquatiques ont été jugées acceptables. Les justifications pour l'exemption se fondent sur des rapports publiés et des revues de la littérature démontrant l'absence d'effets nocifs sur les organismes non ciblés, la gamme limitée d'hôtes associée au CpGV, l'exposition limitée aux habitats aquatiques et l'exposition de longue date n'ayant entraîné aucun effet nocif observé.

En raison des relations étroites dans la famille des baculoviridés, les résultats des études menées avec des NPV et d'autres granulovirus sur les organismes aquatiques non ciblés sont pris en compte lors de l'évaluation de la souche M du CpGV.

Le demandeur a cité un article de synthèse qui révélait que des truites arc-en-ciel et des carpes ont été immunisées avec le granulovirus de *Laspeyresia pomonella* (CmGV; LpGV) par injection intramusculaire. Les poissons ont été examinés 14 jours après la première injection. Des anticorps spécifiques au virus ont pu être décelés, ce qui a montré que la truite et la carpe produisaient des anticorps détectables contre les granules. On a ensuite administré à la truite arc-en-ciel une dose de 1×10^{12} CI du LpGV/poisson par gavage. Les excréments ont été recueillis quotidiennement pendant six jours, puis purifiés par centrifugation en gradient de saccharose. Le granulovirus n'a été détecté dans les excréments que pendant au plus trois jours après le gavage. Le sérum a également été recueilli. Aucun anticorps spécifique au virus n'a été trouvé dans le sérum des animaux testés au cours des 80 jours suivant le gavage. Les chercheurs ont conclu qu'aucune réplication du virus n'avait eu lieu dans le poisson d'essai.

Le demandeur a cité une deuxième étude où 50 mg/kg p.c. du PrGV ont été administrés à du poisson. Aucun effet nocif n'a été observé pendant la période d'observation de deux à trois mois. Aucun autre détail n'était disponible.

D'après les études citées, la gamme limitée d'hôtes associée aux baculovirus (voir la section 4.2.1) et l'exposition limitée aux habitats aquatiques, la souche M du CpGV ne présenterait qu'un faible risque environnemental pour le poisson lorsque le produit est utilisé conformément au mode d'emploi.

Aucune étude n'a été soumise sur les effets de la souche M du CpGV ou d'autres baculovirus sur les arthropodes aquatiques. Cependant, compte tenu du fait que l'infectivité des granulovirus se limite aux espèces d'insectes compris dans la même famille que celle de l'hôte où le granulovirus a été isolé à l'origine (dans le cas de la souche M du CpGV, l'infectivité est limitée à la famille des tortricidés) et que l'exposition aux habitats aquatiques devrait être minimale, la souche M du CpGV n'aurait vraisemblablement qu'une incidence minime sur les espèces d'arthropodes aquatiques non ciblés.

Aucun renseignement n'a été soumis sur les effets potentiels de la souche M du CpGV sur les invertébrés non arthropodes. Il existe toutefois des études publiées où des huîtres ont été exposées au NPV de *Heliothis zea* sans aucune constatation d'effets nocifs. De plus, la gamme limitée d'hôtes associée aux baculovirus et l'exposition environnementale limitée aux habitats aquatiques indiquent que l'utilisation de la souche M du CpGV, conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, n'aurait pas d'effets nocifs sur les invertébrés non arthropodes.

Aucune donnée sur l'effet de la souche M du CpGV sur les plantes aquatiques n'a été présentée. Les baculovirus ne sont pas liés à des virus végétaux connus et aucun document publié ne fait état de baculovirus phytotoxiques ou phytopathogéniques. Par conséquent, la souche M du CpGV ne devrait pas poser de risque pour les plantes aquatiques.

De plus, les baculovirus sont omniprésents dans l'environnement et sont utilisés pour la lutte biologique contre les insectes depuis plus de 100 ans, et aucun rapport ne fait état d'effets nocifs observés sur les organismes aquatiques non ciblés. D'après ces considérations, l'utilisation de CYD-X ne devrait pas causer de risque inacceptable pour les espèces aquatiques, y compris le poisson d'eau douce, les arthropodes aquatiques, les invertébrés aquatiques non arthropodes et les plantes aquatiques.

4.3 Déclarations d'incident

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans un délai établi, tout incident, y compris les effets nocifs sur la santé et l'environnement. On trouvera des renseignements sur la déclaration des incidents dans la section Pesticides et lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada. Une recherche et un examen des incidents liés au CpGV déclarés au Canada ont été effectués. Depuis le 10 mai 2011, aucun incident lié à des effets nocifs pour l'environnement n'a été signalé pour les produits contenant le CpGV.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

Les données sur l'efficacité soumises sont issues de l'examen de 17 essais, tous menés sur des pommes sauf un, mené sur des poires. CYD-X a été appliqué à la concentration proposée, ainsi qu'à diverses concentrations plus et moins élevées. Dans certains essais, le produit a été appliqué avec un adjuvant. Dans d'autres essais, il a été appliqué en combinaison avec un ou plusieurs autres insecticides. Deux à 14 applications ont été faites à intervalles de 5 à 14 jours. L'efficacité a été évaluée d'un certain nombre de façons, notamment sur des larves de première et de deuxième générations, des populations adultes et des fruits endommagés. Les essais expérimentaux ont démontré qu'avec des applications multiples, CYD-X supprime la larve de carpocapse et permet de réduire les dommages aux fruits causés par les larves qui se nourrissent.

5.1.1 Allégations acceptables quant à l'efficacité

Les données sur l'efficacité soumises et l'information disponible corroborent l'utilisation de CYD-X pour la lutte contre le carpocapse de la pomme à une concentration de 250 ml par hectare appliqués dans une quantité suffisante d'eau pour bien couvrir le couvert arboré.

5.2 Phytotoxicité pour les végétaux hôtes

Dans les essais qui ont porté sur la toxicité des végétaux hôtes, aucun effet nocif n'a été observé.

5.3 Aspect économique

Aucune analyse économique n'a été effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce produit.

5.4 Durabilité

5.4.1 Recensement des solutions de remplacement

Les solutions de remplacement homologuées au Canada pour la suppression du carpocapse de la pomme sont des produits formulés à l'aide de plus anciennes substances chimiques comme le carbaryl, le méthomyl, l'azinphos-méthyl, le diazinon, le malathion, la phosalone, le phosmet et l'endosulfan. Les matières actives pyréthroïdes comme la cyperméthrine, la deltaméthrine, la lambda-cyhalothrine et la perméthrine sont homologuées pour cet usage ainsi que des substances chimiques plus nouvelles comme l'acétamipride, la clothianidine, le thiaclopride, le spinétorame, le spinosad, le novaluron, le méthoxyfénozide, le tébufénozide, le granulovirus de *Cydia pomonella* (souche CMGv4), le kaolin et la phérormone utilisés pour engendrer la confusion sexuelle du carpocapse.

Les seuls produits homologués pour une utilisation par les producteurs biologiques sont la phérormone, le spinosad, le granulovirus de *Cydia pomonella* (souche CMGv4) et le kaolin.

5.4.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

CYD-X est compatible avec les pratiques de lutte actuelles et fonctionne bien en combinaison avec les stratégies régionales de suscitation de la confusion sexuelle du carpocapse de la pomme et d'autres stratégies de lutte intégrée. En raison du mode d'action propre à l'espèce de CYD-X, ce produit ne devrait pas avoir d'effets nocifs sur les organismes non ciblés et pourrait réduire le besoin d'appliquer des insecticides classiques dans le cadre d'un programme de lutte intégrée.

5.4.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance

Le développement d'une résistance au CpGV a été documenté dans d'autres pays, mais n'a pas fait à ce jour l'objet d'un rapport pour les vergers d'Amérique du Nord. La souche du virus de CYD-X est un isolat mexicain (souche M) dont la souche diffère de celle de l'isolat canadien actuellement homologué du CpGV (souche CMGv4; numéro d'homologation 26533). En alternant les souches et en utilisant des stratégies de gestion de la résistance, le développement possible d'une résistance devrait être réduit.

5.4.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité

En raison du mode d'action propre à l'espèce de CYD-X, ce produit ne devrait pas avoir d'effets nocifs sur les organismes non ciblés et pourrait réduire le besoin d'appliquer des insecticides classiques dans le cadre d'un programme de lutte intégrée. Ce produit pourrait être particulièrement utile aux producteurs biologiques.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1 (substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes [dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments], bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*).

Dans le cadre du processus d'examen, la souche M du CpGV et les produits qui lui sont associés, CYD-X Technique et CYD-X, ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[4] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La souche M du CpGV ne répond pas aux critères de la voie 1 parce qu'il s'agit d'un organisme biologique et, par conséquent, non assujetti aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés de toxicité des produits de lutte antiparasitaire chimiques.

- CYD-X Technique et CYD-X ne renferment pas de produits de formulation, de contaminants ou d'impuretés qui répondent aux critères de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

Par conséquent, l'utilisation de CYD-X Technique et de CYD-X ne devrait pas donner lieu à l'entrée de substances de voie la 1 dans l'environnement.

---

[4] DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.*

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre du processus d'examen, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[5]. Cette liste utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[6] de l'ARLA est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment : les directives DIR99-03 et DIR2006-02[7], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* de 1998 pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- CYD-X Technique et CYD-X ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou pour l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Sommaire

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme tel qu'il est produit

Les données de caractérisation de CYD-X Technique et de CYD-X permettent d'évaluer les risques potentiels sur la santé humaine et l'environnement. La matière active de qualité technique a été caractérisée, et les spécifications ont été corroborées par les analyses d'un nombre suffisant de lots pour permettre de prendre une décision relative à l'homologation.

Même si une méthode (analyse par enzyme de restriction) a été fournie pour distinguer l'AMLA d'autres granulovirus liés de près à *Cydia pomonella*, aucune comparaison en parallèle n'a été menée pour valider la méthode. Le demandeur s'est engagé à fournir cette analyse comparative en parallèle sur la digestion de l'ADN par les enzymes de restriction.

---

5 *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, SI/2005-114 (2005-11-30) pages 2641à 2643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et dans l'arrêté modifiant la liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, SI/2008-67 (2008-06-25) pages 1611-1613. Partie 1, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2, Formulants soulevant des questions particulières en matière de santé ou d'environnement qui sont des allergènes reconnus pour être à l'origine de réactions anaphylactiques et Partie 3, Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

6 NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

7 DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

Des données d'analyse de lots additionnelles pour le dépistage de contaminants microbiens doivent être fournies pour quatre lots de CYD-X. Des protocoles sont également requis pour la détection et l'analyse d'autres microorganismes indicateurs témoin tels que définis par l'ARLA pour les pesticides contenant des baculovirus.

Afin de confirmer les résultats sur la stabilité à l'entreposage qui ont déjà été soumis, des données sur la stabilité sur trois lots additionnels de CYD-X sont requises.

7.2 Santé et sécurité humaines

L'information sur la toxicité aiguë et l'infectivité soumise en regard de la souche M du CpGV était suffisamment complète pour permettre de rendre une décision d'homologation. Selon les études portant sur d'autres baculovirus, la souche M du CpGV devrait être faiblement toxique par voies orale, pulmonaire et cutanée ainsi que par injection. Aucun signe d'infectivité ou de pathogénicité n'a été trouvé dans les études de culture de tissus de mammifère menées sur la souche M du CpGV et d'autres baculovirus. Même si aucune donné n'indique que les baculovirus sont des irritants ou des sensibilisants cutanés ou oculaires, la présence de débris d'insectes dans la préparation commerciale pourrait causer une irritation attribuable à l'exposition par inhalation ou par voie cutanée ou oculaire. L'exposition répétée aux débris d'insectes pourrait aussi entraîner une hypersensibilisation.

Lorsque le produit est utilisé selon le mode d'emploi figurant sur l'étiquette, les voies d'exposition potentielles à la souche M du CpGV des personnes qui manipulent CYD-X sont les voies pulmonaire, cutanée et, dans une certaine mesure, oculaire. Toutefois, l'ARLA ne prévoit pas que les expositions professionnelles liées à son utilisation seront préoccupantes étant donné le faible profil de toxicité/pathogénicité de la souche M du CpGV et de sa formulation commerciale. Des énoncés préventifs sur les étiquettes du produit et le port d'équipement de protection individuelle, y compris des lunettes de protection, atténueront adéquatement les risques d'exposition.

Même s'il est possible que CYD-X soit un sensibilisant, l'exposition par inhalation et par voie cutanée n'est pas préoccupante si les personnes qui manipulent CYD-X portent le respirateur/masque de filtrage de poussière/vapeur et l'équipement de protection individuelle appropriés figurant sur l'étiquette de la préparation commerciale. De plus, les mises en garde figurant sur l'étiquetage informeront les utilisateurs du risque de sensibilisation lié à l'utilisation du produit.

L'application de CYD-X sur les pommiers après l'apparition des fruits devrait produire des résidus de la souche M du CpGV sur le produit traité à des concentrations plus élevées que celles qui sont naturellement présentes dans les fruits. Cependant, aucun effet nocif lié à l'exposition par le régime alimentaire n'a été attribué aux populations naturelles du CpGV et aucun effet nocif n'a été observé dans les études sur la toxicité orale ou les études de culture tissulaire de divers baculovirus. En outre, la gamme d'hôtes associée aux baculovirus est hautement spécifique aux arthropodes et l'exposition de longue date n'a entraîné aucun effet nocif observé. Par conséquent, la fixation d'une LMR n'est pas requise pour la souche M de CpGV.

7.3 Risque environnemental

La demande d'exemption d'essai de toxicité sur les organismes terrestres et aquatiques non ciblés (y compris les espèces aviaires, les mammifères sauvages, le poisson d'eau douce, les arthropodes, les invertébrés non arthropodes et les végétaux) a été acceptée en se fondant sur les rapports scientifiques publiés, la gamme limitée d'hôtes associée aux baculovirus en général et le CpGV en particulier, la persistance et l'exposition environnementales limitées ainsi que l'exposition de longue date n'ayant entraîné aucun effet nocif observé.

À titre de mises en garde d'ordre général, des énoncés sur l'étiquette doivent aviser les utilisateurs de réduire au minimum le ruissellement, de ne pas appliquer le produit sur des systèmes aquatiques et d'éviter de contaminer les sources d'eau d'irrigation, d'eau potable et les habitats aquatiques. Les utilisateurs seront avertis de ne pas appliquer le produit par voie aérienne, et des instructions concernant l'application visant à réduire au minimum la dérive de pulvérisation figureront aussi sur les étiquettes. Des énoncés normalisés relatifs à l'élimination s'appliqueront aussi.

7.3 Valeur

CYD-X a une valeur pour la lutte contre le carpocapse, qui est un ravageur important de la pomme; il peut être utilisé par les producteurs biologiques et dans les programmes de lutte intégrée.

7.4 Utilisations rejetées

Tous les usages proposés ont été approuvés.

8.0 Décision réglementaire

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada accorde une homologation conditionnelle aux produits CYD-X Technique et CYD-X, contenant la souche M du CpGV comme matière biologique active, à des fins de vente et d'utilisation dans la lutte contre le carpocapse de la pomme.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni l'environnement.

Bien que les risques et la valeur des produits aient été jugés acceptables lorsque toutes les mesures de réduction des risques sont suivies, le demandeur devra présenter des renseignements scientifiques supplémentaires comme condition d'homologation. L'ARLA demande des renseignements scientifiques additionnels pour veiller à ce que les contaminants microbiens n'excèdent pas les concentrations acceptables établies. Pour de plus amples renseignements, voir l'Avis aux termes de l'article 12 afférent à ces homologations conditionnelles. Le demandeur doit soumettre l'information suivante avant le 1er septembre 2013.

Caractérisation et analyse du produit

- Données supplémentaires sur l'analyse des contaminants microbiens pour au moins quatre lots de CYD-X.

- Protocoles d'essai pour l'analyse des contaminants microbiens des microorganismes indicateurs.

- Données sur la stabilité dans les conditions d'entreposage conformes au mode d'emploi figurant sur l'étiquette pour au moins trois lots additionnels de CYD-X.

NOTA : L'ARLA publiera un document de consultation lorsqu'une décision sera proposée en réponse à des demandes visant à renouveler ces homologations conditionnelles ou à les convertir en homologations complètes, selon la première de ces éventualités.

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BCS	banque de cellules souches
BCT	banque de cellules de travail
CI	corps d'inclusion
CIP	corps d'inclusion polyédrique
CmGV	granulovirus du carpocapse de la pomme
CpGV	granulovirus de *Cydia pomonella*
DL_{90}	dose létale à 90 %
g	gramme
ha	hectare
HE	haute efficacité
HzNPV	nucléopolyédrovirus de *Helicoverpa zea*
kg	kilogramme
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
LpGV	granulovirus de *Laspeyresia pomonella*
MbNPV	nucléopolyédrovirus de *Mamestra brassicae*
mg	milligramme
ml	millilitre
MSHA	Mine Safety and Health Administration
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NPV	nucléopolyédrovirus
OgNPV	nucléopolyédrovirus de *Orygia pseudotsugata*
p.c.	poids corporel
PrGV	granulovirus de *Pieris rapae*
v/v	dilution volume/volume

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité et infectivité de la souche M du granulovirus de *Cydia pomonella* et de sa préparation commerciale connexe (CYD-X)

Type d'étude	Espèces, souche et doses	Résultats	Effets significatifs et remarques	Référence
Toxicité orale aiguë	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents publiés faisant état des effets de divers baculovirus sur les souris, les cobayes et les hamsters après une exposition orale. Aucun effet nocif n'a été observé. La gamme limitée d'hôtes et les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus en général ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778684 2055229 2055489 2055396
Toxicité et infectivité aiguës, par inhalation	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents publiés faisant état de cobayes exposés à divers baculovirus par inhalation. Aucun effet nocif n'a été observé. La gamme limitée d'hôtes, les données historiques concernant l'exposition et d'autres études publiées sur les baculovirus ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. Cependant, la présence de débris d'insectes dans la préparation commerciale, pourrait causer une irritation si elle est inhalée. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778685 2025862 2055229 2055489 2055276 2055396
Infectivité par voie intraveineuse	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents publiés faisant état de souris et de cobayes exposés à divers NPV et GV par injection intrapéritonéale, intraveineuse ou sous-cutanée. Des animaux sont morts dans les groupes d'essai, mais les taux de mortalité étaient comparables ou inférieurs à ceux observés dans les groupes témoins. Les essais n'ont révélé aucune preuve de toxicité ou de pathogénicité. La gamme limitée d'hôtes, les données historiques concernant l'exposition et d'autres études publiées sur les baculovirus ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778687 2025862 2055223 2055229 2055489 2055396
Toxicité aigüe/irritation cutanée	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents publiés faisant état de cobayes exposés à divers baculovirus par la voie cutanée. Aucune réaction cutanée n'a été observée. Les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus en général, le mode d'action non toxique et la nature des produits de formulation de CYD-X ont également été utilisés pour étayer la demande d'exemption. Cependant, la présence de débris d'insectes dans la préparation commerciale de qualité technique, pourrait causer une irritation cutanée. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778688 2055229
Irritation oculaire	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents publiés faisant état de l'administration de diverses préparations de baculovirus aux yeux de cobayes. Aucune réaction oculaire n'a été observée. Les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus en général et la nature des produits de formulation de CYD-X ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. Cependant, la présence de débris d'insectes dans la préparation commerciale de qualité technique, pourrait causer une irritation oculaire. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778693 2055229

Type d'étude	Espèces, souche et doses	Résultats	Effets significatifs et remarques	Référence
Sensibilisation cutanée	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant l'absence d'hypersensibilité chez les employés qui travaillent avec le virus et dans les documents publiés. Les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus en général et d'autres études publiées sur les baculovirus ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. Cependant, la présence de débris d'insectes dans la préparation commerciale de qualité technique pourrait causer une sensibilisation cutanée en cas d'exposition répétée. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778690 2055229 2055188
Culture de tissus	- Lignées cellulaires WI-38 et Detroit 551 de mammifères - Exposées à la souche M du CpGV sous forme de particules virales libérées obtenues à partir de granules à une multiplicité d'infection équivalant à une DL_{50} de 58 à 62	- Aucun signe de réplication du virus ou d'effets cytopathiques	- Les essais biologiques sur des cellules fractionnées n'ont révélé aucune augmentation de la quantité du virus au-delà de la quantité d'inoculum résiduel **NON INFECTUEUX**	1778691
Culture de tissus	En plus de l'étude soumise, on a examiné un certain nombre d'études scientifiques publiées évaluant la capacité des baculovirus d'entrer dans les cellules de mammifère, de les infecter ou d'y persister. On a observé aucun signe d'effets cytopathiques.			2055375 2055380 2055396 2055366 2055277

Tableau 2 Toxicité pour les espèces non ciblées

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif, remarques	Référence
Organismes terrestres				
Vertébrés				
Oiseaux	Orale	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents scientifiques publiés faisant état des effets de divers baculovirus sur les espèces aviaires. La gamme limitée d'hôtes des baculovirus, la persistance environnementale limitée après l'application du CpGV et les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. **EXEMPTION ACCEPTÉE**		1778694 2055489 2055229
Mammifères sauvages	Aucune demande d'exemption n'a été soumise. Une justification basée sur la gamme limitée d'hôtes des baculovirus, la persistance environnementale limitée après l'application du CpGV et les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus ont été utilisées pour justifier l'exemption d'essai sur les mammifères sauvages. **AUCUNE AUTRE DONNÉE REQUISE**			2055489 2055229

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif, remarques	Référence
Invertébrés				
Arthropodes				
Insecte non ciblé Abeilles domestiques	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant des documents scientifiques publiés faisant état des effets du CpGV sur les abeilles domestiques. La gamme limitée d'hôtes des baculovirus et l'augmentation minimale de l'exposition environnementale au CpGV ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. On prévoit que quelques membres seulement de la famille des tortricidés seront touchés. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778697 2055489 2055229
Non arthropodes				
Invertébrés	Aucune demande d'exemption n'a été soumise. Les rapports scientifiques publiés faisant état des effets de divers baculovirus sur les invertébrés non arthropodes, la gamme limitée d'hôtes des baculovirus et l'augmentation minimale de l'exposition environnementale au CpGV ont été utilisés pour justifier l'exemption d'essai sur les invertébrés non arthropodes. **AUCUNE AUTRE DONNÉE REQUISE**			2055489 2055229
Végétaux				
Végétaux	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en se fondant sur le fait que les baculovirus ne sont liés à aucun virus végétal connu et sur le manque de rapports publiés sur la phytotoxicité ou la phytopathogénicité. La persistance environnementale limitée après l'application du CpGV et les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778699 2055489 2055229
Organismes aquatiques				
Vertébrés				
Poissons d'eau douce	Le demandeur a présenté une demande d'exemption en citant les documents scientifiques publiés faisant état des effets de divers baculovirus sur les poissons d'eau douce. La gamme limitée d'hôtes des baculovirus, l'exposition environnementale limitée au CpGV et les données historiques concernant l'exposition aux baculovirus ont également été utilisées pour étayer la demande d'exemption. **EXEMPTION ACCEPTÉE**			1778695 2055489 2055229
Poissons estuariens et marins	Aucune demande d'exemption n'a été soumise. La gamme limitée d'hôtes des baculovirus et l'exposition environnementale limitée au CpGV ont été utilisées pour justifier l'exemption d'essai sur les poissons estuariens et marins. **AUCUNE AUTRE DONNÉE REQUISE**			2055489 2055229
Invertébrés				
Arthropodes	Aucune demande d'exemption n'a été soumise. La gamme limitée d'hôtes des baculovirus et l'exposition environnementale limitée au CpGV ont été utilisées pour justifier l'exemption d'essai sur les arthropodes aquatiques. **AUCUNE AUTRE DONNÉE REQUISE**			2055489 2055229
Invertébrés non arthropodes	Une demande d'exemption n'a pas été soumise. Les rapports scientifiques publiés faisant état des effets de divers baculovirus sur les invertébrés non arthropodes, la gamme limitée d'hôtes des baculovirus et l'exposition			2055489 2055229

Organisme	Exposition	Protocole	Effet significatif, remarques	Référence
	environnementale limitée au CpGV ont été utilisés pour justifier l'exemption d'essai sur les invertébrés non arthropodes. **AUCUNE AUTRE DONNÉE REQUISE**			
	Végétaux			
Végétaux	Aucune demande d'exemption n'a été soumise. L'exemption d'essai sur des plantes aquatiques est fondée sur le fait qu'il n'a pas été établi que les baculovirus sont liés à des virus végétaux, sur l'absence de rapports de phytotoxicité ou de phytopathogénicité et sur l'exposition environnementale limitée au CpGV. **AUCUNE AUTRE DONNÉE REQUISE**			2055489 2055229

Références

A. Liste des études et renseignements présentés par le titulaire

1.0 Caractérisation et analyse

1778651 2009, Chemistry requirements, DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.6

1778652 2009, CYD-X chemistry package, DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.12, M2.7.1, M2.8, M2.9.2, M2.9.3 CBI

1778653 2007, Comparative restriction analysis of CpGV (Virosoft) with CpGV (Neustadt Mexican isolate), DACO: M2.7.1 CBI

1778654 2008, Comparison of CYD-X strain and the Mexican isolate by DNA restriction analysis, DACO: M2.7.1 CBI

1778656 2009, Biological properties, DACO: M2.7.2

1778680 2009, Product characterization, DACO: M2.1, M2.2, M2.3, M2.4, M2.5, M2.6

1778681 2009, CYD-X product chemistry, DACO: M2.10.1, M2.10.2, M2.12, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI

1778682 1991, Waiver request - stability, DACO: M2.11

1933664 2010, Clarification on chemistry information, DACO: M2.10.1, M2.11, M2.2, M2.7.1, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3 CBI

1933665 2007, A brief history of the development of the Mexican isolate of CpGV, DACO: M2.7.1

1933666 2009, Certificate of analysis, DACO: M2.8 CBI

1933667 2004, SOP of occlusion body counts, DACO: M2.8 CBI

1933668 1995, OB count SOP, DACO: M2.9.2 CBI

1933670 1991, Mouse tox SOP, AOAC Salmonella in foods, coliforms, DACO: M2.10.1 CBI

1933672 Lacey LA, Headrick HL, Arthurs SP, 2008, Effect of temperature on long-term storage of codling moth granulovirus formulations, J Econ Entomol 101(2): 288-294, DACO: M2.11

1933695 2007, A brief history of the development of the Mexican isolate of CpGV, DACO: M2.7.1

1933696 2009, Certificate of analysis, DACO: M2.8 CBI

1933698 2001, SOP of occlusion body counts, DACO: M2.8 CBI

1933699 1995, OB count SOP, DACO: M2.9.2 CBI

1933700 1991, Mouse tox SOP, AOAC Salmonella in foods, Coliforms, DACO: M2.10.1 CBI

1946425 European Commission, 2008, Review report for the active substance *Cydia pomonella* Granulovirus (Mexican isolate), DACO: M2.14

1946426 Jehle JA, 208, The future of *Cydia pomonella* Granulovirus in biological control of codling moth, In: Boos, Markus (Ed.), *Ecofruit - 13th International Conference on Cultivation Technique and Phytopathological Problems in Organic Fruit-Growing: Proceedings to the Conference from 18thFebruary to 20th February 2008 at Weinsberg Germany*, pp. 265-270, DACO: M2.14

1946428 Lacey LA, Thomson D, Vincent C, Arthurs SP, 2008, Codling moth granulovirus: a comprehensive review, Biocontrol Science and Technology 18 (7): 639-663, DACO: M2.14

1946429 2010, Codling moth granulovirus: Its history and mode of action, DACO: M2.14

1946430 OECD, 2002, Consensus document on information used in the assessment of environmental applications involving Baculoviruses, Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology No. 20, ENV/JM/MONO(2002)1, DACO: M2.14

1971027 2010, Clarification on unintentional ingredients, DACO: M2.9.3 CBI

2.0 Santé humaine et animale

1778683 2009, Infectivity and toxicity summary, DACO: M4.2.1

1778684 1991, Waiver request for acute oral infectivity and toxicity, DACO: M4.2.2

1778685 1991, Waiver request for acute pulmonary infectivity and toxicity, DACO: M4.2.3

1778686 2009, Acute infectivity (IV or IP) summary, DACO: M4.3.1

1778687 1991, Waiver request - additional toxicity, DACO: M4.3.2

1778688 1991, Waiver request for acute dermal toxicity, DACO: M4.4

1778689 2009, Irritation summary, DACO: M4.5.1

1778690 1991, Waiver request for reporting of hypersensitivity incidence, DACO: M4.6

1778691 1994, Human cell culture assay for codling moth granulosis virus replication, DACO: M4.7

1778693 1991, Waiver request for primary eye irritation, DACO: M4.9

2038565 1994, Human cell culture assay for codling moth granulosis virus replication, DACO: M4.7

3.0 Environnement

1778694 1991, Waiver request for avian oral, DACO: M9.2.1

1778695 1991, Waiver request for freshwater fish, DACO: M9.4.1

1778697 1991, Waiver requesst for terrestrial arthropods, nontarget insect testing, honey bee, DACO: M9.5.1

1778699 1991, Waiver request for terrestrial plants, DACO: M9.8.1

4.0 Valeur

1778700 2009, Efficacy summary table, DACO: M10.1

1778701 2007, Efficacy of CYD-X and Isomate CM/OFM TT against the codling moth, *Cydia pomonella*, in Pennsylvania apple orchards 2006, DACO: M10.2.2

1778702 2007, Efficacy of CYD-X and Isomate CM/OFM TT against the codling moth, *Cydia pomonella*, and oriental fruit moth, *Grapholita molesta*, in Pennsylvania apple orchards, study 1 2006., DACO: M10.2.2

1778703 2008, Efficacy of CYD-X and Isomate CM/OFM TT against the codling moth, *Cydia pomonella*, and oriental fruit moth, *Grapholita molesta*, in Pennsylvania apple orchards 2007, DACO: M10.2.2

1778704 2008, Efficacy of CYD-X and Isomate CM/OFM TT against the codling moth, *Cydia pomonella*, and oriental fruit moth, *Grapholita molesta*, in Pennsylvania apple orchards year 4 (2008), DACO: M10.2.2

1778705 2006, Evaluation of CYD-X insecticidal virus for the control of codling moth (*Cydia pomonella*) in apples, DACO: M10.2.2

1778707 2008, Comparison of CYD-X insecticidal virus with Calypso 480 SC for the control of codling moth (*Cydia pomonella*) in apples cv. Royal Gala, DACO: M10.2.2

1778708 Arthurs SP, Hilton R, Knight AL, Lacey LA, 2007, Evaluation of the pear ester kairomone as a formulation additive for the granulovirus of codling moth (Lepidoptera: Tortricidae) in pome fruit, J Econ Entomol 100(3): 702-709, DACO: M10.2.2

1778709 2009, Evaluation of whole farm mating disruption, viruses and insecticides for control of codling moth, DACO: M10.2.2

1778710 2006, Codling moth insecticide trial, DACO: M10.2.2

1778711 2006, Codling Moth Insecticide Trial, DACO: M10.2.2

1778712 2006, Granulosis virus for codling moth management in Ohio apple orchards, DACO: M10.2.2

1778713 Arthurs SP, Lacey LA, Miliczky ER, 2007, Evaluation of the codling moth granulovirus and spinosad for codling moth control and impact on non-target species in pear orchards, Biological Control 41: 99-109, DACO: M10.2.2

1778714 Arthurs SP, Lacey LA, Fritts R, 2005, Optimizing use of codling moth granulovirus: Effects of application rate and spraying frequency on control of codling moth in Pacific Northwest apple orchards, J Econ Entomol 98(5): 1459-1468, DACO: M10.2.2

1778715 2009, Optimizing the use of codling moth granulovirus, DACO: M10.2.2

1778718 2007, Codling moth control with Calypso and granulosis virus in apples 2003, DACO: M10.2.2

1778722 2009, Granulovirus for management of codling moth, *Cydia pomonella* L. (Tortricidae), DACO: M10.2.2

1778723 2009, Field evaluation of commercial formulations of the codling moth granulovirus (CpGV): Persistence of activity and success of repeated applications against natural infestations, DACO: M10.2.2

1778724 2009, Control of codling moth with codling moth granulosis virus (Carpovirusine, CYD-X and Virosoft), Spinosad (Entrust) and Azinphosmethyl (Guthion) 2003, DACO: M10.2.2

1778725 2009, Control of codling moth with granulovirus, Entrust, and Guthion, DACO: M10.2.2

1778726 2009, Efficacy of CYD-X granulovirus for control of codling moth, DACO: M10.2.2

1778727 2002, Residual activity of CYD-X on codling moth larvae, DACO: M10.2.2

1778728 2009, Efficacy summary document, DACO: M10.2.2, M10.3.1, M10.4.1 ,M10.4.2, M10.4.3, M10.4.4

B. Autres renseignements considérés

1.0 Santé humaine et animale

2025862 Lewis FB, Podgwaite JD, 1981, Gypsy moth nucleopolyhedrosis virus, Safety evaluations, *In* "The gypsy moth: research toward integrated pest management" (Doane CC, McManus ML, Eds) pp. 475-479, Forest Service Science and Education Agency Tech Bull 1584, USDA, Washington DC, cited in the 2008 European Food Safety Authority draft assessment report for *Cydia pomonella* Granulovirius (CpGV) Mexican isolate, Volume 3, Annex B, part 2, B.6, DACO: 12.5.4

2025862 Martignoni ME, 1978, Production, activity and safety, *In* "The douglas-fir tussock moth: a synthesis" (Brookes MH, Stark RW, Campbell RW, Eds) pp. 140-147, Forest Service Tech. Bull 1585, USDA, Washington DC, cited in the 2008 European Food Safety Authority draft assessment report for *Cydia pomonella* Granulovirius (CpGV) Mexican isolate, Volume 3, Annex B, part 2, B.6, DACO: 12.5.4

2055188 Meinecke CF, Mclane WC, Rehnborg CS, 1970, Toxicity-pathogenicity studies of nuclear polyhedrosis virus of *Heliothis zea* in white mice, J Invert Patho 15: 10-14, DACO: M4.6

2055223 Barnes RW, Meinecke CF, McLane WC, Rehnborg CS, 1970, Long-term feeding and other toxicity-pathogenicity studies on rats using a commercial preparation of the nuclear-polhedrosis virus of *Heliothis zea*, J Invert Pathol 16: 112-115, DACO M4.6

2055229 Black BC, Brennan LA, Dierks PM, Gard IE, 1997, Commercialization of baculoviral insecticides, *In* "The baculoviruses" (Miller LK, Ed.) pp. 314-387, Plenum Press, New York, NY, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.4, M4.5.2, M4.6, M9.2.1, M9.3, M9.4.1, M9.5.1,M 9.5.2, M9.6, M9.8.1, M9.8.2

2055276 Ignoffo CM, Huang HT, Shapiro M, Woodard G, 1975, Insusceptibility of the rhesus monkey, *Macaca mulatta*, to an insect virus, *Baculovirus heliothis*, Environ Entomol 4: 569-573, DACO: M4.2.3

2055277 Volkman LE, Goldsmith PA, 1983, In vitro survey of *Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus interaction with nontarget vertebrate host cells, App Env Micr 45(3): 1085-1093, DACO: M4.7

2055366 Reimann R, Miltenburger HG, 1983, Cytogenetic studies in mammalian cells after treatment with insect pathogenic viruses (Baculoviridae), II. In vitro studies with mammalian cell lines, Entomophaga 28(1): 33-44, DACO: M4.7

2055375 Ignoffo CM, Rafajko RR, 1972, In vitro attempts to infect primate cells with the nucleopolyhedrosis virus of *Heliothis*, J Invert Path 20: 321-325, DACO: M4.7

2055380 McIntosh AH, Maramorosch K, 1973, Retention of insect virus infectivity in mammalian cell cultures, New York Entomological Society LXXXI (Sept.): 175-182, DACO: M4.7

2055396 Miller LK, Lu A, 1997, The molecular basis of baculovirus host range, *In* "The baculoviruses" (Miller LK, Ed.) pp. 217-235, Plenum Press, New York, NY, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.7

2055489 Groner A, 1986, Specificity and safety of baculoviruses, *In* "The Biology of Baculoviruses" (Granados RR, Federici BA, Eds) pp. 177-195, CRC Press, Inc, Boca Raton, FL, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M9.2.1, M9.3, M9.4.1, M9.5.1, M9.5.2, M9.6, M9.8.1, M9.8.2

2.0 Environnement

2055229 Black BC, Brennan LA, Dierks PM, Gard IE, 1997, Commercialization of baculoviral insecticides, *In* "The baculoviruses" (Miller LK, Ed.) pp. 314-387, Plenum Press, New York, NY, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.4, M4.5.2, M4.6, M9.2.1, M9.3, M9.4.1, M9.5.1,M 9.5.2, M9.6, M9.8.1, M9.8.2

2055489 Groner A, 1986, Specificity and safety of baculoviruses, *In* "The Biology of Baculoviruses" (Granados RR, Federici BA, Eds) pp. 177-195, CRC Press, Inc, Boca Raton, FL, DACO: M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M9.2.1, M9.3, M9.4.1, M9.5.1, M9.5.2, M9.6, M9.8.1, M9.8.2